

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 6 月 2 日 (02.06.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/049087 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 45/00, 31/5377, 31/4409, 31/4375, 31/277, C07D 213/81, 213/75, 471/04, A61P 29/00, 13/10
- (74) 代理人: 森田 拓, 外(MORITA, Hiroshi et al.); 〒1748612 東京都板橋区蓮根三丁目 1 7 番 1 号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/017521
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) 国際出願日: 2004 年 11 月 18 日 (18.11.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2003-390137
2003 年 11 月 20 日 (20.11.2003) JP
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロピア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小林 幹 (KOBAYASHI, Miki) [JP/JP]; 〒3058585 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 久保 聡司 (KUBO, Satoshi) [JP/JP]; 〒3058585 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

WO 2005/049087 A1

(54) Title: REMEDY FOR CHRONIC PELVIC PAIN SYNDROME

(54) 発明の名称: 慢性骨盤痛症候群治療剤

(57) Abstract: A preventive/remedy for chronic pelvic pain syndrome (chronic nonbacterial prostatitis, chronic pelvic pain syndrome in a narrow sense and interstitial cystitis) containing, as the active ingredient, various phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitors such as cilomilast and roflumilast.

(57) 要約: シロミラスト、ロフルミラストなどの種々のホスホジエステラーゼ 4 (PDE4) 阻害剤を有効成分とする慢性骨盤痛症候群 (慢性非細菌性前立腺炎、狭義の慢性骨盤痛症候群及び間質性膀胱炎) の予防・治療剤に関する。

明細書

慢性骨盤痛症候群治療剤

技術分野

本発明は、慢性骨盤痛症候群の予防・治療剤に関する。

背景技術

間質性膀胱炎は、尿意切迫感や頻尿、あるいは膀胱及び骨盤周辺の疼痛を症状とする非感染性の炎症性疾患であり（非特許文献1及び2）、米国では45～100万人が罹患し、その90%が女性であると報告されている。その明確な病因は現在のところ不明であるが、患者の膀胱組織では肥満細胞や好酸球、T細胞の増加が認められ（非特許文献3～6）、尿では上皮傷害や肥満細胞の活性化、好酸球浸潤を示唆するマーカーや炎症性サイトカインが上昇している（非特許文献7）。更に、膀胱組織への免疫グロブリンや補体の沈着が同定されること、気管支喘息や関節リウマチといった疾患の併発を伴う場合が多く認められることから、全身性のアレルギーや自己免疫疾患の関与が示唆されている（非特許文献8～10）。これらのことから間質性膀胱炎の病態の一面として、肥満細胞を始めとした炎症性細胞の活性化による慢性炎症とそれに伴う各種成長因子やサイトカインの過剰発現が、組織の過剰修復や線維化、知覚神経の過敏性を誘発し、これらが頻尿や膀胱及び骨盤周辺の疼痛に結びついている可能性が考えられる。

しかしながら、広範な抗炎症作用を有し喘息やアトピー性皮膚炎に対し著効を有するステロイド薬は、間質性膀胱炎に対しては、ほとんど使用されない。その他の治療法として膀胱水圧拡張法、膀胱内注入療法（ジメチルスルホキシド（DMSO）又はヘパリン）、内服薬（抗うつ薬、抗ヒスタミン薬、非ステロイド系抗炎症剤（NSAIDs）等）が挙げられるが、統一された治療法や標準となるような有効な予防・治療薬は

存在しないのが現状である（非特許文献 11、12 及び 13）。

一方、前立腺炎は、間質性膀胱炎と同様に骨盤周辺の疼痛や頻尿、尿意切迫感などの症状を伴う炎症性疾患である。米国国立衛生研究所（National Institutes of Health（NIH））から提唱された新たな分類では、前立腺炎はカテゴリー I～IV に分類されている（非特許文献 14）。前立腺炎の中で最も多くの割合を占める慢性非細菌性前立腺炎は、慢性骨盤痛症候群と共にカテゴリー III に「慢性非細菌性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群（Chronic abacterial Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome（CPPS）」として分類されている。慢性非細菌性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群の病因は明らかではないが、患者の精液中のインターロイキン-1 β （IL-1 β ）、腫瘍壊死因子- α （TNF- α ）及びインターロイキン-8（IL-8）が高値を示したとの報告（非特許文献 15）や自己免疫疾患の関与を示唆する報告（非特許文献 16）がある。しかしながら、間質性膀胱炎と同様に、統一された予防・治療法や標準となるような有効な予防・治療薬は存在しない。

慢性非細菌性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群と間質性膀胱炎とは、骨盤周辺の疼痛や頻尿、尿意切迫感といった症状や病態に共通点が多く、これらの疾患の発症機序が同一であるという意見が有力であることから、これらを慢性骨盤痛症候群として捉えようという方向にある（非特許文献 17 及び 18）。そこで、本明細書においても、これら慢性非細菌性前立腺炎、慢性骨盤痛症候群及び間質性膀胱炎を合わせて、「慢性骨盤痛症候群」として扱う。

ところで、サイクリックヌクレオチド・ホスホジエステラーゼ（Cyclic nucleotide phosphodiesterase（PDE））は、細胞内情報伝達物質である環状アデノシン-リン酸（cAMP）及び環状グアノシン-リン酸（cGMP）をそれぞれ 5'-アデノシン-リン酸（5'-AMP）及び 5'-グアノシン-リン酸（5'-GMP）に代謝する酵素であり、細胞内 cAMP 及び cGMP 濃度の調節に重要な働きをしている。PDE には現在までに少なくとも 11 種類のアイソザイムの存在が報告されており（非特許文献 19 及び 20）、これらの組織分布はアイソザイム毎に異なっていることから、

cAMP 又は cGMP を代謝する主要なアイソザイムが組織により異なっている可能性がある（非特許文献 2 1）。

PDE4 は白血球等の炎症性細胞に発現する PDE アイソザイムの一つである。今日までの薬理学的研究結果から、その阻害薬は免疫・炎症性細胞の活性化を顕著に抑制し、広範な抗炎症作用を発揮することから（非特許文献 2 2 及び 2 3）、喘息、慢性閉塞性肺疾患、関節リウマチ、多発性硬化症等に対し有効であることが報告されている。しかしながら、これらの文献には間質性膀胱炎等の慢性骨盤痛症候群に対する予防・治療剤としての PDE4 阻害剤の有効性や使用可能性については報告されていない。

PDE4 阻害剤としては、ロフルミラスト (roflumilast ; 例えば、非特許文献 2 4、特許文献 1)、シロミラスト (cilomilast ; 例えば、非特許文献 2 5、特許文献 2 及び 3)、3-[4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル]プロパン酸（特許文献 4）、4-(4-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}フェニル)モルホリン（特許文献 5）を始め多くの化合物が報告されている（例えば、特許文献 6～10 参照。）。しかしながら、これらの文献にも間質性膀胱炎等の慢性骨盤痛症候群に対する予防・治療剤としての PDE4 阻害剤の有効性や使用可能性については報告されていない。

【非特許文献 1】ギレンウォーター・ジェイ・ワイ (Gillenwater J.Y.)、ウェイン・エー・ジェイ (Wein A.J.)、「サマリー・オブ・ザ・ナショナル・インスティテュート・オブ・アースライティス・ダイアベーツ・ダイジェスティブ・アンド・キドニー・ディジーズ・ワークショップ・オン・インタースティシャル・システイティス (Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Workshop on Interstitial Cystitis)」、ナショナル・インスティテュート・オブ・ヘルス (National Institutes of Health)、

ベセスダ (Bethesda)、メリーランド (Maryland)、(米国)、1987 年 8 月、p. 28-29

【非特許文献 2】「ザ・ジャーナル・オブ・ウロロジー (The Journal of Urology)」、

(米国)、1988 年 7 月、第 140 巻、第 1 号、p. 203-6

【非特許文献 3】「ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ウロロジー (British Journal of Urology)」、(英国)、1982 年 6 月、第 54 巻、第 3 号、p. 283-6

【非特許文献 4】「ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ウロロジー (British Journal of Urology)」、(英国)、1983 年 10 月、第 55 巻、第 5 号、p. 495-500

【非特許文献 5】「インターナショナル・ジャーナル・オブ・ウロロジー (International Journal of Urology)」、(オーストラリア)、1998 年 7 月、5 巻、4 号、p. 329-35

【非特許文献 6】「ザ・ジャーナル・オブ・ウロロジー (The Journal of Urology)」、(米国)、1997 年 9 月、第 158 巻、第 3 号、第 1 部、p. 790-3

【非特許文献 7】「ウロロジー (Urology)」、(米国)、2001 年 6 月、第 57 巻、第 6 号補遺 1、p. 15-21

【非特許文献 8】「アメリカン・ジャーナル・オブ・クリニカル・パソロジー (American Journal of Clinical Pathology)」、(米国)、1979 年 11 月、72 巻、5 号、p. 777-84

【非特許文献 9】「ザ・ジャーナル・オブ・ウロロジー (The Journal of Urology)」、(米国)、1993 年 3 月、149 巻、3 号、p. 465-9

【非特許文献 10】「ウロロジー (Urology)」、(米国)、1997 年 5 月、49 巻、5 号、補遺 1、p. 52-7

【非特許文献 11】日本間質性膀胱炎研究会編、「間質性膀胱炎 一疫学から治療まで」、医学図書出版、平成 14 年 4 月 20 日発行

【非特許文献 12】「ウロロジー (Urology)」、(米国)、2000 年 12 月 20 日、56 巻、6 号、p. 940-5

【非特許文献 13】「エキスパート・オピニオン・オン・インベスティゲーショナ

ル・ドラッグス (Expert Opinion on Investigational Drugs)」、(英国)、2001年、3月、10巻、3号、p. 521-46

【非特許文献14】「ザ・ジャーナル・オブ・ザ・アメリカン・メディカル・アソシエーション (The Journal of the American Medical Association)」、(米国)、1999年7月21日、282巻、3号、p. 236-7

【非特許文献15】「インターナショナル・ジャーナル・オブ・ウロロジー (International Journal of Urology)」、(オーストラリア)、2001年9月、8巻、9号、p. 495-9

【非特許文献16】「ウロロジー (Urology)」、(米国)、1997年12月、50巻、6号、p. 893-9

【非特許文献17】「ウロロジー (Urology)」、(米国)、1995年4月、45巻、4号、p. 587-90

【非特許文献18】「テキストブック・オブ・プロスタタイティス (Textbook of Prostatitis)」、アイシス・メディカル・メディア社 (Isis Medical Media)、オックスフォード (Oxford)、(英国)、1999年、p. 169-176

【非特許文献19】「アメリカン・ジャーナル・オブ・レスピラトリー・アンド・クリティカル・ケア・メディシン (American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine)」、(米国)、1998年、157巻、p. 351-370

【非特許文献20】「カレント・オピニオン・イン・セル・バイオロジー (Current Opinion in Cell Biology)」、(米国)、2000年、12巻、p. 174-179

【非特許文献21】「ザ・ジャーナル・オブ・アレルギー・アンド・クリニカル・イムノロジー (The Journal of Allergy and Clinical Immunology)」、(米国)、2001年、108巻、p. 671-680

【非特許文献22】「トレンズ・イン・ファーマコロジカル・サイエンス (Trends in Pharmacological Sciences)」、(英国)、1997年、18巻、p. 164-171

【非特許文献23】「イムノファーマコロジー (Immunopharmacology)」、(オラ

ンダ)、2000年、47巻、p.127-162

【非特許文献24】「ザ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・エクス
ペリメンタル・セラピューティクス (The Journal of Pharmacology and
Experimental Therapeutics)」、(米国)、2001年4月、297巻、1号、p.267-79

【非特許文献25】「ザ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・エクス
ペリメンタル・セラピューティクス (The Journal of Pharmacology and
Experimental Therapeutics)」、(米国)、1998年12月、287巻、3号、p.988-95

【特許文献1】国際公開第95/01338号パンフレット

【特許文献2】国際公開第95/24381号パンフレット

【特許文献3】国際公開第01/87281号パンフレット

【特許文献4】国際公開第01/30779号パンフレット

【特許文献5】国際公開第02/102778号パンフレット

【特許文献6】国際公開第96/06843号パンフレット

【特許文献7】国際公開第97/19078号パンフレット

【特許文献8】特開平11-292878号公報

【特許文献9】特開平11-292877号公報

【特許文献10】米国特許6544983号明細書

発明の開示

上述のようにこれまで間質性膀胱炎を含む慢性骨盤痛症候群の統一された治療法が確立されておらず、また、予防・治療剤として有効な薬剤が存在しないことから、標準的治療法の確立、有効な予防・治療剤の開発が切望されている。

このような状況下本発明者等は、既存の抗うつ薬、抗ヒスタミン薬、NSAIDs 又はステロイド薬で十分な予防・治療効果が得られていない間質性膀胱炎、慢性非細菌性前立腺炎又は慢性骨盤痛症候群の予防・治療剤の開発を目的として鋭意研究を行った。その結果、意外にも、PDE4 阻害剤である 3-[4-(3-クロロフェニル)-1-

エチル-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル]プロパン酸、ロフルミラスト、シロミラストが、ラット抗原誘発膀胱炎モデルを用いた試験法において膀胱内への顆粒球浸潤を抑制することを見出し、これらの化合物に代表される PDE4 阻害剤が間質性膀胱炎等の慢性骨盤痛症候群の治療剤として有用である可能性を知見した。さらに鋭意研究した結果、PDE4 阻害剤である 3-[4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル]プロパン酸がラット塩酸誘発膀胱炎モデルを用いた試験法において著しく傷害された排尿反射及び膀胱機能の治療効果を有することを見出して、本発明を完成した。

即ち、本発明は、

- (1) ホスホジエステラーゼ 4 (PDE4) 阻害剤を有効成分とする慢性骨盤痛症候群予防または治療剤。
- (2) PDE4 阻害剤がロフルミラスト、シロミラスト、3-[4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル]プロパン酸及び 4-(4-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}フェニル)モルホリンからなる群から選択される化合物又はその塩である、(1)に記載の剤。
- (3) 慢性骨盤痛症候群が間質性膀胱炎である、(1)または(2)のいずれか1項に記載の剤。
- (4) 慢性骨盤痛症候群予防または治療のための PDE4 阻害剤の使用。
- (5) 慢性骨盤痛症候群予防または治療剤を製造するための PDE4 阻害剤の使用。
- (6) PDE4 阻害剤がロフルミラスト、シロミラスト、3-[4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル]プロパン酸及び 4-(4-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}フェニル)モルホリンからなる群から選択される化合物又はその塩である、(4)または(5)のいずれか1項に記載の使用。
- (7) 慢性骨盤痛症候群が間質性膀胱炎である、(4)乃至(6)のいずれか1項

に記載の使用。

に関する。また、本発明によれば、

(8) PDE 4 阻害剤の有効量を患者に投与することからなる慢性骨盤痛症候群の予防または治療方法。

(9) PDE 4 阻害剤がロフルミラスト、シロミラスト、3-[4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル]プロパン酸及び 4-(4-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}フェニル)モルホリンからなる群から選択される化合物又はその塩である、(8)に記載の方法。

(10) 慢性骨盤痛症候群が間質性膀胱炎である、(8)または(9)のいずれか1項に記載の方法。

が提供される。

以下、本発明を詳細について詳細に説明する。

本明細書中において「PDE4 阻害剤」とは、PDE4 阻害活性を有し、本発明にいう「慢性骨盤痛症候群」の予防・治療効果を有する化合物であれば特に限定はないが、例えば国際特許公開 01/30779 号パンフレット試験例 1 に記載の PDE4 阻害活性試験で IC_{50} 値が $5 \mu M$ 以下、特に IC_{50} 値が 500nM 以下である化合物が挙げられる。このような PDE4 阻害剤としては、具体的にはロフルミラスト、シロミラスト、3-[4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル]プロパン酸（以下、化合物 A という）、4-(4-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}フェニル)モルホリンやそれらの製薬学的に許容される塩及び前記特許文献 6～10 等の開示された PDE4 阻害剤等が挙げられる。好ましくは、ロフルミラスト、シロミラスト、3-[4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル]プロパン酸、4-(4-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]

ル]ピペラジン-1-イル)フェニル)モルホリン及びそれらの製薬学的に許容される塩である。これらの PDE4 阻害剤は当該特許文献に記載された製法により容易に入手可能である。また、本発明は、これらの PDE4 阻害剤の 1 種又は 2 種以上を併用する予防・治療剤、又は予防・治療方法を包含する。

上記 PDE4 阻害剤は、酸付加塩又は塩基との塩を形成する場合もあり、かかる塩が製薬学的に許容され得る塩である限りにおいて本発明に包含される。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マイレン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。また PDE4 阻害剤又はそれらの製薬学的に許容される塩は、各種の水和物や溶媒和物であってもよく、更に、それらの結晶多形の物質をも包含する。これらの PDE4 阻害剤の塩は当業者が通常採用しうる造塩法によって容易に製造することができる。

また、上記 PDE4 阻害剤には、幾何異性体、互変異性体、光学異性体などの各種の立体異性体の混合物や単離されたものが含まれる。これらの異性体は、公知の方法、例えば、抽出、沈澱、分画クロマトグラフィー、分別結晶化、再結晶等により単離、精製することができる。また、光学異性体は適切な塩と再結晶する分別結晶化やカラムクロマトグラフィー等の常法により分割することができる。

また、上記 PDE4 阻害剤は、薬理学的に許容されるプロドラッグも含まれる。薬理学的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解により又は生理学的条件下で PDE4 阻害剤へと変換される化合物である。プロドラッグを形成する基としては、

「プログレス・イン・メディシン (Progress in Medicine)」1985 年、5 巻、p. 2157-2161 や「医薬品の開発」、廣川書店、1990 年、第 7 巻、分子設計、p. 163-198

に記載の基が挙げられる。これらの PDE4 阻害剤のプロドラッグは当業者が通常採用しうる方法により容易に製造することができる。

本明細書において、「慢性骨盤痛症候群」とは、慢性非細菌性前立腺炎、慢性骨盤痛症候群（狭義）及び間質性膀胱炎を包含し、特に慢性骨盤痛症候群（狭義）のみを慢性非細菌性前立腺炎及び間質性膀胱炎と区別する場合には、「狭義の慢性骨盤痛症候群」と表記する。

PDE4 阻害剤を有効成分として含有する製剤は通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮剤、経鼻剤、吸入剤あるいは膀胱内注入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常、経口投与の場合、成人 1 日当たり 0.001 mg/kg 乃至 100 mg/kg 程度であり、これを 1 回で、あるいは 2～4 回に分けて投与する。また、症状によって静脈投与される場合は、通常、成人 1 回当たり 0.0001 mg/kg 乃至 10 mg/kg の範囲で 1 日に 1 回乃至複数回投与される。また、吸入の場合は、通常、成人 1 回当たり 0.0001 mg/kg 乃至 1 mg/kg の範囲で 1 日に 1 回乃至複数回投与される。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な賦形剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤やカルボキシメチルスターチナトリウム等の崩壊剤、溶解剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性コーティング剤で被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な溶剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な溶剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁化剤のような補助剤、甘味剤、矯味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤を含む。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解剤、溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解、懸濁して使用することもできる。

吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体、半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば、ラクトースや澱粉のような賦形剤や、更に、pH 調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。投与は、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独で又は処方された混合物の粉末として、もしくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせて溶液又は懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを利用することができる。あるいは、適当な駆出剤、例えば、クロロフルオロアルカン、ヒドロフルオロアルカン又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

図面の簡単な説明

【図1】実施例1における3-[4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル]プロパン酸(化合物A)投与群の結果を示す。

【図2】実施例1におけるロフルミラスト投与群及びシロミラスト投与群の結果を示す。

【図3】実施例2における化合物A投与群の結果を示す。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例によって本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。

実施例1

ラット抗原誘発膀胱炎モデルにおけるPDE4阻害剤の有効性

ブラウン ノルウエー (BN) 系雌性ラットにオバルブミン(OA, 1 mg/mL)-水酸化アルミニウムゲル(Alum, 20 mg/mL)を含有する生理食塩液を1匹当たり1 mL、3日間連続して腹腔内投与することにより抗原感作を行った。感作成立後に麻酔下で動物に尿道カテーテルを装着し、3%OA/生理食塩液を膀胱内に注入することにより膀胱炎症を惹起させ、対照群とした。また、感作ラットの膀胱内に生理食塩液を注入した群を生食群とした。化合物A (3 mg/kg)、ロフルミラスト (3 mg/kg) 又はシロミラスト (30 mg/kg) を抗原膀胱内注入の1時間前に経口投与した群を、それぞれ化合物A投与群、ロフルミラスト投与群、シロミラスト投与群とした。抗原膀胱内注入の24時間後、ペントバルビタール麻酔下で膀胱を摘出し、マレー (Malley) らの方法(「フィジオロジカル・ジェノミクス (Physiological Genomics)」、(米国)、2002年、9巻、1号、p. 5-13)に従って膀胱抽出液を調製した。膀胱抽出液中のペルオキシダーゼ活性はブラッドレー (Bradley) らの方法(「ジャーナル・オブ・インベスティゲーティブ・ダーマトロジー (The Journal of Investigative Dermatology)」、(英国)、1982年、3月、78巻、3号、p. 206-9)に従ってヒト

ミエロパーオキシダーゼ (human myeloperoxidase) (シグマ社(Sigma)) を標準として測定し、生食群のペルオキシダーゼ活性を 0%、対照群のペルオキシダーゼ活性を 100%として表示した。

感作された BN ラットの膀胱に抗原注入を行うことにより抗原誘発膀胱炎症を惹起させ、膀胱炎症の指標の一つとして膀胱組織中のペルオキシダーゼ活性を測定すると、対照群においては膀胱組織におけるペルオキシダーゼ活性の上昇が認められた。なお、この上昇したペルオキシダーゼ活性には好酸球ペルオキシダーゼが含まれることは、3-アミノ-1,2,4-トリアゾール(5 mM) (「ジャーナル・オブ・イムノロジカル・メソッズ (Journal of Immunological Methods)」、(オランダ)、1984 年 5 月 11 日、70 巻、1 号、p.119-25) により確認した。PDE4 阻害剤を投与した、ロフルミラスト投与群、シロミラスト投与群及び化合物 A 投与群では、ペルオキシダーゼ活性の上昇をそれぞれ 79%、68%、72%抑制した (図 1 及び 2)。即ち、抗原誘発の膀胱内への好酸球を始めとした顆粒球浸潤を抑制した。

炎症性細胞の活性化による慢性炎症と、それに伴う各種成長因子やサイトカインの過剰発現が、間質性膀胱炎の病態に結びついていると考えられており、これらの PDE4 阻害剤が抗原誘発の膀胱内への顆粒球浸潤を抑制したことから、PDE4 阻害剤が間質性膀胱炎の治療剤として有用である可能性が推察される。

実施例2

ラット塩酸誘発膀胱炎モデルにおける PDE4 阻害剤の有効性

ブラウン ノルウエー (BN) 系雌性ラットにエーテル麻酔下で尿道カテーテルを装着し、0.4 N 塩酸を膀胱内注入 (ラット 1 匹あたり 0.15mL) することにより膀胱障害を惹起した。膀胱障害惹起の翌日から 10 日間、化合物 A (1mg/kg) 又は溶媒 (0.5% メチルセルロース水溶液) を 1 日 1 回経口投与し、それぞれ化合物 A 投与群及び対照群とした。また、生理食塩液を膀胱内注入 (ラット 1 匹あたり 0.15mL) しその翌日から 10 日間、溶媒を 1 日 1 回経口投与した群を生食群とした。膀胱障害惹起

11 日後に、ウレタン麻酔下でラットを背臥位に固定し、尿道カテーテルを装着し、三方活栓を介して一端を注入路とし、他端を圧トランスデューサ (DX-312、日本光電) に接続した。インフュージョンポンプ (model 22、ハーバード) を用いて生理食塩液を膀胱に持続注入 ($50 \mu\text{L}/\text{min}$) した時の膀胱内圧をプルアンプ (AP-621G、日本光電) で増幅し、レコーダーで記録した。代表的な膀胱内圧パターンを図 3 に例示した。生食群ではほぼ一定間隔の排尿反射が観察され、静止時膀胱内圧は 10mmHg 以下でありまた排尿時の最大膀胱収縮圧は約 30mmHg であった。これと比較して対照群では静止時膀胱内圧の上昇が認められた一方、排尿時の膀胱収縮圧の上昇はほとんど認められず、また、排尿頻度は高かった。化合物 A 投与群では静止時膀胱内圧の上昇が抑制され、排尿反射に伴う膀胱内圧の上昇も認められた。また、排尿反射の間隔も生食群とほぼ同等であった。これらのことから、塩酸膀胱内注入により著しく障害された排尿反射及び膀胱機能に対し、PDE4 阻害薬である化合物 A が治療効果を有することが示された。

産業上の利用可能性

上述のように化合物 A やロフルミラストを含む PDE4 阻害薬が間質性膀胱炎の試験法において治療効果を有することが示された。従って、本発明によれば、これまで有効な予防・治療剤が存在しなかった慢性骨盤痛症候群 (慢性非細菌性前立腺炎、狭義の慢性骨盤痛症候群及び間質性膀胱炎) に対する予防・治療剤としてホスホジエステラーゼ 4 (PDE4) 阻害剤を有効成分とする医薬の提供が可能となった。

請求の範囲

1. ホスホジエステラーゼ 4 (PDE4) 阻害剤を有効成分とする慢性骨盤痛症候群予防または治療剤。
2. PDE4 阻害剤がロフルミラスト、シロミラスト、3-[4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル]プロパン酸及び 4-(4-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ペラジン-1-イル}フェニル)モルホリンからなる群から選択される化合物又はその塩である、請求の範囲 1 に記載の剤。
3. 慢性骨盤痛症候群が間質性膀胱炎である、請求の範囲 1 または 2 のいずれか 1 項に記載の剤。
4. 慢性骨盤痛症候群予防または治療のための PDE4 阻害剤の使用。
5. 慢性骨盤痛症候群予防または治療剤を製造するための PDE4 阻害剤の使用。
6. PDE4 阻害剤がロフルミラスト、シロミラスト、3-[4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル]プロパン酸及び 4-(4-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ペラジン-1-イル}フェニル)モルホリンからなる群から選択される化合物又はその塩である、請求の範囲 4 または 5 のいずれか 1 項に記載の使用。
7. 慢性骨盤痛症候群が間質性膀胱炎である、請求の範囲 4 乃至 6 のいずれか 1 項に記載の使用。

図 1

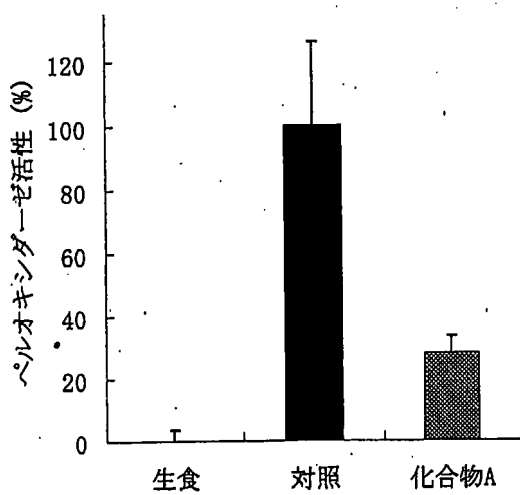


図 2

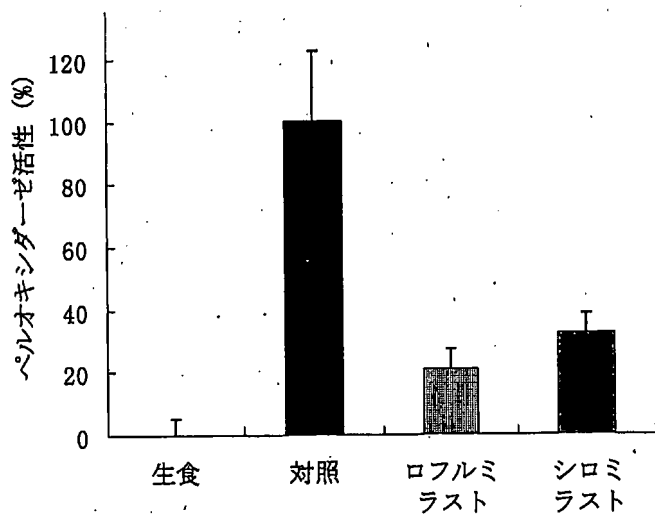
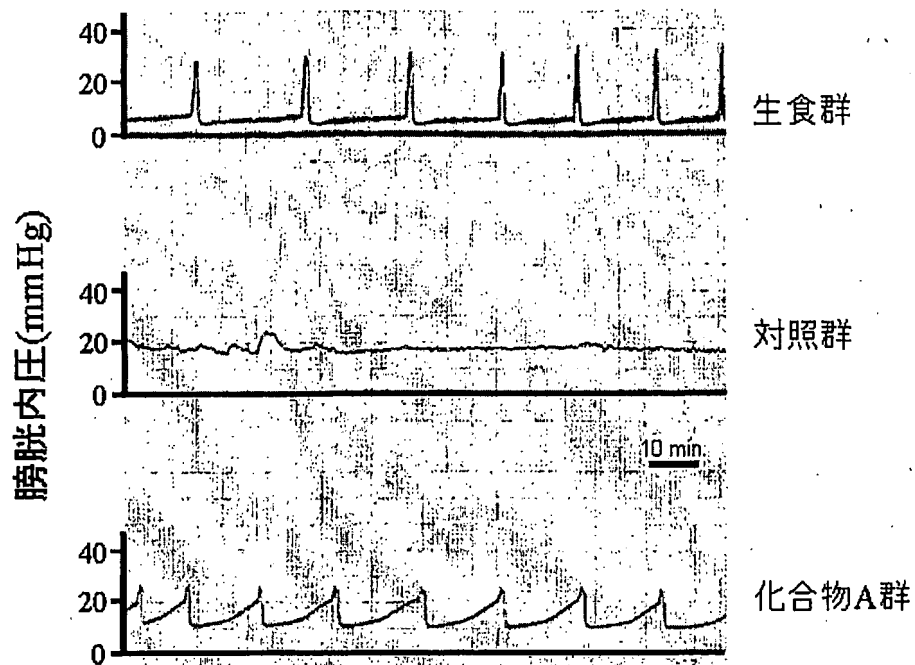


図 3



国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2004/017521

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/00, 31/5377, 31/4409, 31/4375, 31/277
//C07D213/81, 213/75, 471/04, A61P29/00, A61P13/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/00, 31/5377, 31/4409, 31/4375, 31/277
//C07D213/81, 213/75, 471/04, A61P29/00, A61P13/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

MEDLINE/CAPLUS/EMBASE/BIOSIS/REGISTRY(STN) JMEDPLUS(JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2002-513914 A (ユニバーシティ・オブ・メリーランド・ホールティエア) 2002.05.14, 請求項13-19, & WO 99/57303 A1	1-3, 5
Y	Hatzelmann A et al. 'Anti-inflammatory and immunomodulatory potential of the novel PDE4 inhibitor roflumilast in vitro.' J Pharmacol Exp Ther. 2001.04;297(1):267-79.	1-3, 5

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

15.12.2004

国際調査報告の発送日

28.12.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

川口 裕美子

4C

9829

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 4, 6, 7 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲4, 6, 7は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

<調査の対象について>

請求の範囲1, 3, 5は、「ホスホジエステラーゼ4阻害剤」という所望の性質により定義された化合物を有効成分とする慢性骨盤痛症候群の治療剤に関するものである。そして、請求の範囲1, 3, 5は、そのような性質を有するあらゆる化合物を包含するものである。が、PCT第5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎず、PCT第6条の意味での明細書の開示による裏付けを欠くものと認められる。

また、「ホスホジエステラーゼ4阻害剤」は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、クレーム1は、PCT第6条における明確性の要件も欠いている。

よって、調査は、ホスホジエステラーゼ4阻害剤と慢性骨盤痛症候群との関係について、及び、明細書に具体的に記載され、請求の範囲2に特定されている化合物を有効成分とする慢性骨盤痛症候群治療剤について行った。また、請求の範囲2については、完全な調査を行った。